



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/785, 9/20, 47/38</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/44933</p> <p>(43) 国際公開日 1998年10月15日(15.10.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01536</p> <p>(22) 国際出願日 1998年4月3日(03.04.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/86581 1997年4月4日(04.04.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 松田勝也(MATSUDA, Katsuya)[JP/JP] 〒171-8545 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内 Tokyo, (JP) 窪田隆二(KUBOTA, Ryuji)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: PHOSPHATE-BINDING POLYMER PREPARATIONS</p> <p>(54)発明の名称 リン酸結合性ポリマー製剤</p> <p>(57) Abstract Tablets which contain phosphate-binding polymers having an average particle size of 400 <math>\mu</math>m or less, containing particles of 500 <math>\mu</math>m or less in particle size at a ratio of at least 90 % and showing a moisture content of 1 to 14 % and crystalline cellulose and/or hydroxypropylcellulose with a low degree of substitution; and a process for producing the same. These tablets have a high active component content and an excellent ability to bind to phosphates and are quickly disintegrated in an acidic to neutral region while being little affected by stirring strength. Thus, they are excellent preparations capable of lessening changes in bioavailability depending on pH value.</p>		

AP

# (57)要約

平均粒径が400 μm以下であり、かつ粒径500 μm以下の割合が90%以上であり、さらに水分含有量が1～14%であるリン酸結合性ポリマーと、結晶セルロースおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有する錠剤、およびその製造方法が開示されている。

本発明のリン酸結合性ポリマー錠剤は、主薬含有率が高く、リン酸結合能に優れ、酸性から中性領域での攪拌強度の影響を受けにくい速やかな崩壊性を示すものであり、消化管内運動、pHによるバイオアベイラビリティの変動を低くすることができる優れた製剤である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CH	スイス	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CM	カメルーン	JP	日本	PL	ポーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
CZ	チェッコ	KR	韓国	SD	スーダン		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SG	シンガポール		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SI	スロヴェニア		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ				

## 明 細 書

## リン酸結合性ポリマー製剤

## 〔技術分野〕

本発明はリン酸結合性ポリマー含有錠剤に関する。詳細には、平均粒径が40  
5 0  $\mu\text{m}$ 以下であり、かつ粒径500  $\mu\text{m}$ 以下の割合が90%以上であり、さらに  
水分含有量が1～14%であるリン酸結合性ポリマーと、結晶セルロースおよび  
／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有する錠剤であり、速やか  
な崩壊分散性およびリン酸結合性を示すリン酸結合性ポリマー含有錠剤、および  
その製造方法に関する。

## 10      〔背景技術〕

リン酸結合性ポリマーはリン酸吸着能を有した非吸収性ポリマーであり、慢性  
腎不全等の腎機能の低下による高リン血症の治療薬として有用である。リン酸結  
合性ポリマーは例えば、米国特許第5496545号公報に記載されているよう  
なポリアリルアミンをエピクロロヒドリン等の架橋剤で架橋した架橋重合体で、  
15 一級アミンおよび二級アミンからなるポリカチオン性高分子化合物として知られ  
ている公知化合物である。

高リン血症の治療薬としてのリン酸結合性ポリマー製剤は、例えば米国特許第  
5496545号公報には結晶セルロースを含む種々の添加剤を加えて錠剤にす  
ることができる記載されているが、該公報には具体的に製造された例は示され  
20 ておらず、また本発明者らが実際に該公報に記載された方法により得られたリン  
酸結合性ポリマーに種々の添加剤を加えて、通常の方法で錠剤化することを試み  
たが、うまく錠剤化できなかった。

さらに経口吸着剤として知られているポリスチレンスルホン酸カルシウム製剤  
〔カリメート（登録商標）、日研化学株式会社製〕、ポリスチレンスルホン酸ナ  
25 トリウム製剤〔ケイキサレート（登録商標）、鳥居薬品株式会社製〕、吸着炭製  
剤〔クレメジン（登録商標）、呉羽化学株式会社製〕、コレスチラミン製剤〔ク  
エストラン（登録商標）、ブリストール・マイヤーズ・スクイブ社製〕、沈降炭  
酸カルシウム製剤（恵美須薬品株式会社製）等の剤型は原末、散剤または粉末を

充填したカプセル剤であり、錠剤化された例は見当たらない。

リン酸結合性ポリマーは経口投与により食物中のリンを吸着し、体外に糞便とともに排泄されることでリンの消化管からの吸収を低下させて血中リン濃度を抑制する作用を有し、1回の服用量が1～2 gと比較的多い。さらにリン酸結合性  
5 ポリマーは水と反応して速やかに膨潤する性質を有するため、そのままでは服用  
しがたい。

高リン血症治療薬であるリン酸結合性ポリマーの投与対象である透析患者は水分摂取量が制限されることが多く、その製剤については少量の水で服用可能な剤型が望まれている。有望な剤型としては加圧圧縮により小型化がはかれる錠剤、  
10 好ましくは口中での崩壊防止がはかれ、服用性に優れたコーティング錠剤が挙げ  
られる。しかしながら、リン酸結合性ポリマーは単独での加圧圧縮による錠剤硬  
度が低く、そのままでは錠剤での製剤化はできなかった。さらにリン酸結合性ポ  
リマーは吸湿・膨潤性の高い物性を有することから製剤化に際しては、水あるい  
はアルコールなどを含む結合剤溶液を加えて湿式造粒、乾燥を行う製法を用いる  
15 ことはできなかった。

これらの課題を解決するためには、粉末状のリン酸結合性ポリマーに成形性の優れた粉末状の添加剤を配合して加圧圧縮を行う製法が望まれ、加圧圧縮に伴う崩壊性、分散性の変化に留意して設計する必要がある、さらに1回服用量が多いことから主薬含有率の高い製剤として設計する必要があった。

20 本発明者らは米国特許第5 4 9 6 5 4 5号公報に記載されている種々の添加剤を用いてリン酸結合性ポリマーの錠剤化について検討したが、十分な硬度と速やかな崩壊分散性およびリン酸結合性を示す優れたリン酸結合性ポリマー含有錠剤を製造することはできなかった。

#### [発明の開示]

25 そこで、本発明者らはこれらの課題を解消すべく、鋭意研究を重ねた結果、リン酸結合性ポリマー自体がある特性をもつ場合であって、特定の添加剤を加えた時に錠剤中のリン酸結合性ポリマー含有率が高く、十分な硬度を有し、酸性～中性領域で速やかな崩壊分散性およびリン酸結合性を示すリン酸結合性ポリマー錠

剤ができることを見出し、本発明にいたった。具体的には平均粒径が $400\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $250\mu\text{m}$ 以下であり、かつ粒径 $500\mu\text{m}$ 以下の割合が90%以上、好ましくは粒径 $300\mu\text{m}$ 以下の割合が90%以上であり、さらに水分含有量が1～14%であるリン酸結合性ポリマーと、特定の添加剤である結晶セルロースおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有する錠剤が優れた特性を有することを見出した。

[図面の簡単な説明]

図1は、実施例2におけるリン酸結合性ポリマー水分量と錠剤硬度との関係を示すグラフである。

10 図2は、実施例2におけるリン酸結合性ポリマー水分量と錠剤の崩壊時間との関係を示したグラフである。

図3は、実施例3におけるリン酸結合性ポリマー水分量と錠剤硬度との関係を示すグラフである。

15 図4は、実施例3におけるリン酸結合性ポリマー水分量と錠剤の崩壊時間との関係を示したグラフである。

図5は、実施例4におけるリン酸結合性ポリマー製剤の崩壊特性（崩壊試験器のストローク数と錠剤硬度との関係）を示すグラフである。

図6は、実施例5におけるリン酸結合性ポリマー製剤のリン酸結合プロファイルを示した図である。

20 [発明の実施するために形態]

本発明で使用されるリン酸結合性ポリマーは、例えば米国特許第5496545号公報に記載された方法により得られた乾燥リン酸結合性ポリマーを平均粒径が $400\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $250\mu\text{m}$ 以下で、かつ粒径 $500\mu\text{m}$ 以下の割合が90%以上、好ましくは粒径 $300\mu\text{m}$ 以下の割合が90%以上となるように粉碎し、さらに水分を調節して、水分含有量が1～14%となるように調整したものが挙げられる。リン酸結合性ポリマーの中でも、ポリアリルアミンにエビクロルヒドリンを作用させ、架橋して得られるポリマーは特に好適に本発明に使用できる。

ここでリン酸結合性ポリマーの平均粒径が $400\mu\text{m}$ より大きくなると錠剤化に必要な十分な硬度が得られず好ましくない。さらに水分含有量が $1\%$ 未満の場合は、錠剤化に必要な十分な硬度が得られず、錠剤表面が摩損し易くなり、また水分含有量が $14\%$ 以上になると硬度は十分に得られるものの錠剤化した場合、  
5 塑性変形性を示すようになり製剤として適さなくなる。服用性のより優れた錠剤にするためには錠剤硬度計で $6\text{KP}$ 以上を示す硬度及び摩損度試験（ $100$ 回転）での重量減少率が $1\%$ 以下を示す表面強度を錠剤に付与する必要がある、かつ塑性変形性を示さない錠剤にするためには水分含有量が $1\sim 14\%$ の範囲のものが挙げられる。ここでいう水分含有量 $1\sim 14\%$ とは、 $105^\circ\text{C}$ 、 $16$ 時間の乾燥  
10 減量値として $1\sim 14\%$ であることを意味し、好ましくは乾燥減量値として $2\sim 14\%$ がよい。なお、粉碎の過程でリン酸結合性ポリマー自体が吸湿し、水分含有量が $1\sim 14\%$ になる場合は特に水分調節を行う必要はなく、そのまま本発明の錠剤に使用できる。

さらにここで、リン酸結合性ポリマーの粉碎に用いられる装置は $500\mu\text{m}$ 以下の粒径および上記のような平均粒径が得られる機種、例えば衝撃式粉碎机であれば特に制限はない。  
15

また水分調整は、塩化ナトリウム飽和塩水溶液（ $25^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $75.3\%$ ）塩化カルシウム飽和塩水溶液（ $25^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $84.3\%$ ）、硝酸マグネシウム飽和塩水溶液（ $25^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $52.8\%$ ）等の調湿剤を用いたり、空気中  
20 で自然吸湿させることにより行える。またリン酸結合性ポリマー製造の際の乾燥工程を水分含有量が $1\sim 14\%$ の範囲となるように行うことにより所望の水分含有量のリン酸結合性ポリマーを得ることもできる。

本発明で用いられる結晶セルロースは、特に限定されるものではないが、 $105^\circ\text{C}$ 、 $3$ 時間の乾燥減量値として $7\%$ 以下のものが使用でき、好ましくは旭化成  
25 工業株式会社製のアビセル（登録商標）PH101、PH102、PH301、PH302等の市販品を単独または混合して用いることができる。

また本発明で用いられる低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの低置換度とは、ヒドロキシプロポキシル基（ $-\text{OC}_3\text{H}_6\text{OH}$ ）置換度が $5.0\sim 16.0$ 重

量%のもののことであり、このような低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとしては、例えば信越化学株式会社製のLH-11、LH-21またはLH-31等の市販品を単独または混合して用いることが好ましい。

本発明で使用されるリン酸結合性ポリマー錠剤に添加する結晶セルロースおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの量は経口剤としてのリン酸結合性ポリマー服用量と製剤の服用性を加味して任意に設定することができるが、例えば、好ましい態様としては、平均粒径が $250\mu\text{m}$ 以下であり、かつ粒径 $300\mu\text{m}$ 以下の割合が90%以上であり、さらに水分含有量が1~14%であるリン酸結合性ポリマーの重量に対して、結晶セルロースまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが10重量%以上、好ましくは30重量%以上がよい。結晶セルロースおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの両方を添加する場合は、両方の合計の添加量が、10重量%以上、好ましくは30重量%以上がよい。また製剤の服用性等を考えた場合、結晶セルロースおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの添加量の上限は50重量%~200重量%の範囲内がよい。

さらにリン酸結合性ポリマー、結晶セルロースまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは摩擦性の高い性質を有するため連続的に打錠を行う場合には、杵のきしみによる打錠機への負荷を軽減するために硬化油を添加するとよく、そのような硬化油としては例えばフロイント産業株式会社製ラブリワックス（登録商標）等の市販品を用いることができる。

本発明のリン酸結合性ポリマー錠剤の製造は、結晶セルロースおよび/または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに加えて、乳糖、白糖、マンニトール等の賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール等の滑沢剤、その他の慣用の添加剤、香料、着色料等を適宜添加して、リン酸結合性ポリマーと共に混合、打錠して行うことができる。

また本発明のリン酸結合性ポリマー錠剤はさらに、その表面にフィルムコーティングを施したフィルム錠とすることができる。フィルムコーティングには、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸共重合ポリマー等の水溶性フィル

ム基剤を用いることができる。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースを好ましく使用することができる。

以下に実施例及び参考例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

5        参考例

ポリアリルアミンに架橋剤としてエピクロルヒドリンを加えて架橋重合反応を行い、一級アミン（81.2mol%）及び二級アミン（18.8mol%）の約40%において塩酸塩を形成しているポリカチオン性リン酸結合性ポリマーを真空乾燥し、乾燥末を得た。リン酸結合性ポリマー乾燥末をフィッツミル（M5  
10    A型 Fitzpatrick社）を用いて粉碎し、水分を含有したリン酸結合性ポリマー（水分3.6%、粒径300μm以下の割合 99.7%）を得た。

実施例1

参考例の水分を含有したリン酸結合性ポリマー150mgに対して添加剤として結晶セルロース（商標アビセルPH101 旭化成）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPCLH31、信越化学）のいずれかを150mg  
15    （リン酸結合性ポリマー重量に対して100重量%）の割合で混合し、錠剤径φ10mm、錠剤重量300mg/錠、成型圧500kg、1000kg、1500kgの条件で静圧成型して錠剤を得た。別に、比較のために水分を含有したリン酸結合性ポリマー粉碎末150mgに対して添加剤として乳糖（200M D  
20    MV）、マンニトール（協和発酵）、メチルセルロース（商標メトロースSM-15 信越化学）、タルク（キハラ化成）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPCL 日本曹達）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910（HPMC TC-5-RW、信越化学）、カルメロースカルシウム（商標ECG-50  
5    五徳薬品）のいずれかを150mgの割合で混合し、錠剤径φ10mm、錠剤重量300mg/錠、成型圧500kg、1000kg、1500kgの条件  
25    で静圧成型して錠剤を得た。さらに水分を含有したリン酸結合性ポリマー粉碎末300mgを用いて同様に静圧成型して錠剤（無添加）を得た。

得られた錠剤の硬度を硬度計（ファーマテスト）で測定した結果及び成形圧



1000kgで6KP以上の硬度を示した錠剤について崩壊時間を崩壊試験器（富山産業）で測定した結果（試験液：水）を第1表に示す。

表1

添加剤	錠剤硬度			崩壊時間
	(成形圧)500kg	1000kg	1500kg	1000kg
結晶セルロース	9.4KP	17.7KP	24.1KP	0.5分
L-HPC	5.4KP	11.4KP	17.1KP	10.5分
乳糖	0.7KP	1.8KP	3.3KP	
マンニトール	0.4KP	1.2KP	2.0KP	
メチルセルロース	10.2KP	20.0KP	24.4KP	22.3分
タルク	0.2KP	0.4KP	0.6KP	
HPC-L	13.3KP	22.6KP	25.1KP	30分以上
HPMC	4.8KP	10.1KP	13.9KP	30分以上
ECG-505	1.3KP	5.0KP	9.2KP	
(無添加)	0.5KP	1.5KP	3.3KP	

表1から結晶セルロースまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）を用いた場合は錠剤硬度が6KP以上で、崩壊時間15分以内の製剤が得られた。

## 実施例2

参考例の水分を含有したリン酸結合性ポリマーを105℃、16時間乾燥してリン酸結合性ポリマー乾燥末（水分0.1%未満）を得た。さらにリン酸結合性ポリマー乾燥末を調湿剤として塩化ナトリウム飽和塩水溶液を用いてデシケータ

10 ー中で吸湿させ、水分を1.1～16.4%含有するリン酸結合性ポリマーを得

た。

得られた水分含量が異なるリン酸結合性ポリマー 200mg に対して添加剤として結晶セルロースを 100mg (リン酸結合性ポリマー重量に対して 50 重量%) の割合で混合し、錠剤径  $\phi$  10mm、錠剤重量 300mg、成型圧 1000kg の条件で静圧成型して錠剤を得た。

比較のために水分含量が異なるリン酸結合性ポリマー 300mg を錠剤径  $\phi$  10mm、錠剤重量 300mg、成型圧 1000kg の条件で静圧成型して錠剤を得た。

得られた錠剤の硬度を硬度計で測定した結果を図 1 に、崩壊時間を崩壊試験器で測定した結果 (試験液 水) を図 2 に示す。さらに硬度と錠剤表面の強度の関係を調べるために 6KP 付近の硬度を示した錠剤について摩損度試験器を用いて 100 回転 (25rpm、4 分間) 後の重量減少率を測定した結果を第 2 表に示す。

表 2

錠剤組成		リン酸結合性ポリマー 水分	錠剤硬度	摩損度 (重量減少率)
リン酸結合性ポリマー	300mg	6.1%	8.0KP	3.6%
リン酸結合性ポリマー	200mg	1.1%	7.9KP	0.7%
結晶セルロース	100mg			
リン酸結合性ポリマー	200mg	0.1%未満	5.6KP	1.6%
結晶セルロース	100mg			

図 1、図 2 および第 2 表からリン酸結合性ポリマーを単独で成型した錠剤は水分 5% 以下では十分な硬度 (6KP 以上) が得られず、水分 6.1% では硬度 8KP を示したが、摩損度試験の結果では米国薬局方に記載されている判定基準 (重量減少率 1% 以下) よりも大きな値を示し、錠剤表面の強度が低かった。さ

らに水分9%以上のリン酸結合性ポリマーを単独で成型した錠剤は錠剤硬度の上昇とともに崩壊時間の延長がみられ、水分16%以上では錠剤は塑性変形性を示すようになり錠剤物性として適さなかった。しかし、リン酸結合性ポリマーに結晶セルロースを添加した場合には水分1~14%で十分な硬度と錠剤表面強度を示し、速やかな崩壊性（崩壊時間 約1分）が得られた。

### 実施例3

参考例の水分を含有したリン酸結合性ポリマーをソニックシフター（セイシン企業）を用いて60 mesh（250  $\mu$ m）、80 mesh（180  $\mu$ m）、150 mesh（106  $\mu$ m）、270 mesh（53  $\mu$ m）の篩で分級を行い、  
10 平均粒径250  $\mu$ m以上、180~250  $\mu$ m、106~180  $\mu$ m、53~106  $\mu$ m、53  $\mu$ m以下のリン酸結合性ポリマーを得た。

得られた平均粒径が異なるリン酸結合性ポリマー200 mgに対して添加剤として結晶セルロースを100 mg（リン酸結合性ポリマー重量に対して50重量%）の割合で混合し、錠剤径 $\phi$ 10 mm、錠剤重量300 mg、成型圧1000  
15 k gの条件で静圧成型して錠剤を得た。

比較のために平均粒径が異なるリン酸結合性ポリマー300 mgを錠剤径 $\phi$ 10 mm、錠剤重量300 mg、成型圧1000 k gの条件で静圧成型して錠剤を得た。

得られた錠剤の硬度を硬度計で測定した結果を図3に、崩壊時間を崩壊試験器  
20 で測定した結果（試験液 水）を図4に示す。

図3および図4からリン酸結合性ポリマーを単独で成型した錠剤はいずれの平均粒度でも十分な硬度（6 KP以上）が得られなかった。しかし、リン酸結合性ポリマーに結晶セルロースを添加した場合には平均粒径が小さいほど硬度が高くなり、平均粒径250  $\mu$ m以下で十分な硬度と速やかな崩壊性が得られた。

### 実施例4

参考例の水分を含有したリン酸結合性ポリマー200 gに対して、結晶セルロース97.6 g、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム（日東化成）2.4 gの割合で配合した。得られた配合末をロータリー打錠機（HT-P18A型 畑

鉄工)を用いて錠剤径 $\phi$ 9.5mm、錠剤重量300mg/錠、成型圧2000kgの条件で打錠し、リン酸結合性ポリマー200mgを含有する錠剤(素錠)を得た。

5 得られた錠剤を硬度計(コンテスター)で測定した結果、7.7KPの錠剤硬度を示した。

さらにリン酸結合性ポリマー200mg含有製剤(素錠)に対して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(HPMC TC-5-MW、信越化学)8.25mg、ポリエチレングリコール6000(日本油脂)1.26mg、酸化チタン(A-100 石原産業)1.8mg、タルク0.69mgの組成から  
10 なるフィルム処方ではコーティング機(ドリアコーターDRC-500型 パウレック)を用いて製剤(フィルム錠)を得た。

得られたフィルム錠について崩壊試験器を用いて毎分5~30ストローク、試験液2種(pH1.2:日本薬局方第1液、水)について試験を実施した。測定結果を図5に示す。

15 図5からリン酸結合性ポリマー製剤は結晶セルロースを添加することで酸性~中性領域で攪拌強度(ストローク)の影響を受けずに速やかな崩壊性を示した。

#### 実施例5

実施例4で製したリン酸結合性ポリマー200mgを含有する製剤(素錠及びフィルム錠)各5錠について、薬効を想定した評価法として塩化ナトリウム4.7g、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-アミノエタンスルホン酸21.3g、リン酸二水素カリウム0.544gを水に溶解し、pHを7に合わせて37℃に加熱した試験液200mlを用いて、パドル回転数100rpmの条件でリン酸結合能を測定した。リン酸結合能は錠剤が崩壊し、リン酸結合性ポリマーの分散、リン酸吸着による経時的な試験液中のリン酸残存濃度について試験  
25 液の初期値を1、吸着終了時を0とした測定結果を図6に示す。

図6からリン酸結合性ポリマー製剤は製剤中に結晶セルロースを添加することで速やかなリン酸結合能を示した。

[産業上の利用可能性]

本発明のリン酸結合性ポリマー錠剤は主薬含有率が高く、リン酸結合能に優れ、酸性から中性領域での攪拌強度の影響を受けにくい速やかな崩壊性を示すものであり、消化管内運動、pHによるバイオアベイラビリティーの変動を低くすることができる優れた製剤である。

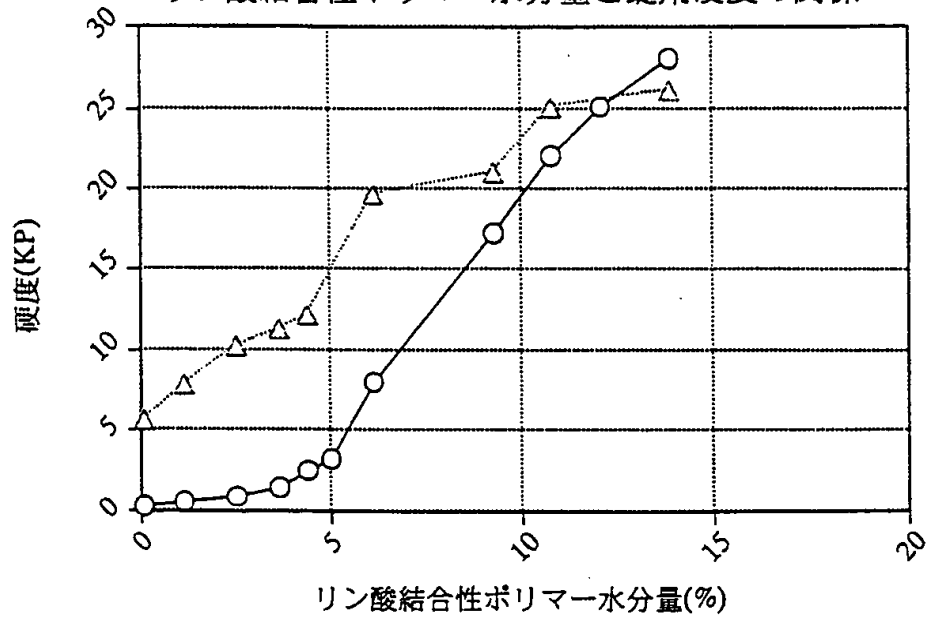
## 請 求 の 範 囲

1. 平均粒径が400  $\mu\text{m}$ 以下であり、かつ粒径500  $\mu\text{m}$ 以下の割合が90%以上であり、さらに水分含有量が1～14%であるリン酸結合性ポリマーと、結晶セルロースおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有する錠剤。  
5
2. 前記リン酸結合性ポリマーの平均粒径が250  $\mu\text{m}$ 以下であり、かつ粒径300  $\mu\text{m}$ 以下の割合が90%以上である請求項1記載の錠剤。
3. 結晶セルロースおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの含有量が、リン酸結合性ポリマーの重量に対して、10重量%以上である請求項1又は2記載の錠剤。  
10
4. 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのヒドロキシプロポキシル基置換度が5.0～16.0重量%である請求項1、2又は3記載の錠剤。
5. リン酸結合性ポリマーが米国特許第5496545号公報に記載されたポリマーである請求項1～4のいずれかに記載の錠剤。
- 15 6. リン酸結合性ポリマーがポリアリルアミンにエピクロルヒドリンを作用させ、架橋して得られるポリマーである請求項1～5のいずれかに記載の錠剤。
7. さらに硬化油を含有した請求項1～6のいずれかに記載の錠剤。
8. さらに錠剤表面を水溶性フィルム基剤によりコーティングを施した請求項1～7のいずれかに記載の錠剤。
- 20 9. ポリアリルアミン又はこれを架橋して得られるリン酸結合性ポリマーを、平均粒径が400  $\mu\text{m}$ 以下であり、かつ粒径500  $\mu\text{m}$ 以下の割合が90%以上となるように粉碎し、水分含量1～14%に調湿し、結晶性セルロースおよび／または低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを配合し、打錠することから成るリン酸結合性ポリマー錠剤の製造方法。
- 25 10. 前記リン酸結合性ポリマーを、平均粒径が250  $\mu\text{m}$ 以下であり、かつ粒径300  $\mu\text{m}$ 以下の割合が90%以上となるように粉碎することを特徴とする

請求項 9 記載の製造方法。

【図1】

リン酸結合性ポリマー水分量と錠剤硬度の関係



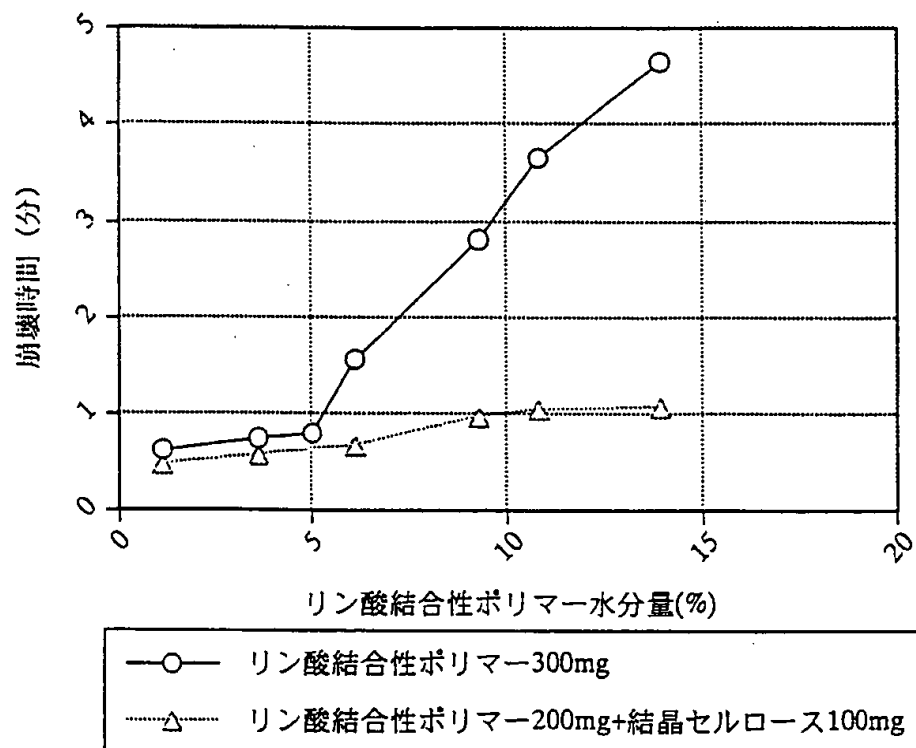
—○— リン酸結合性ポリマー300mg

---△--- リン酸結合性ポリマー200mg+結晶セルロース100mg



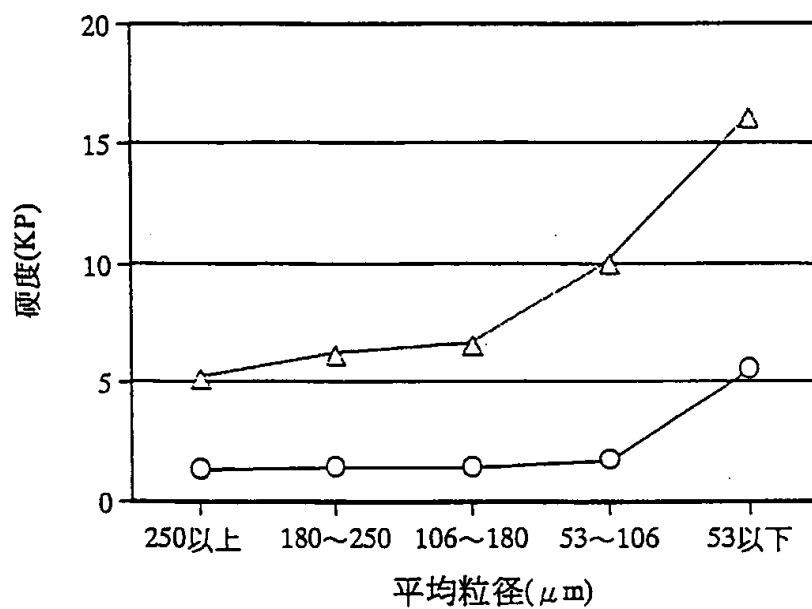
【図2】

リン酸結合性ポリマー水分量と崩壊時間の関係



【図3】

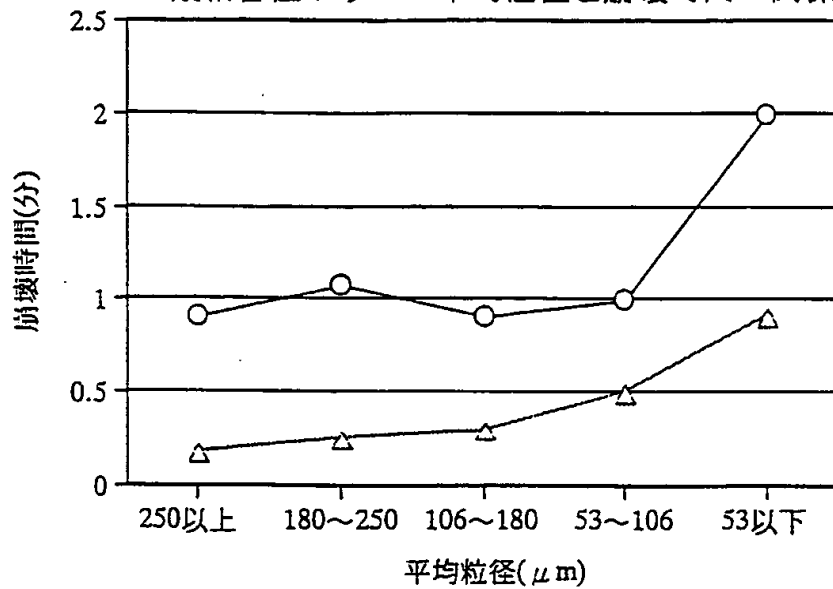
リン酸結合性ポリマー平均粒径と錠剤硬度の関係



—○— リン酸結合性ポリマー300mg  
—△— リン酸結合性ポリマー200mg+結晶セルロース100mg

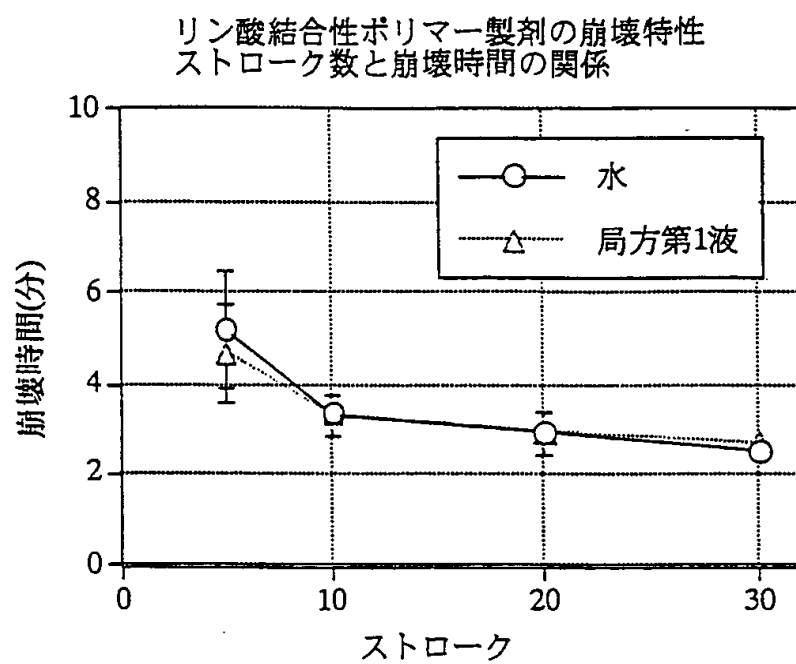
【図4】

リン酸結合性ポリマー平均粒径と崩壊時間の関係

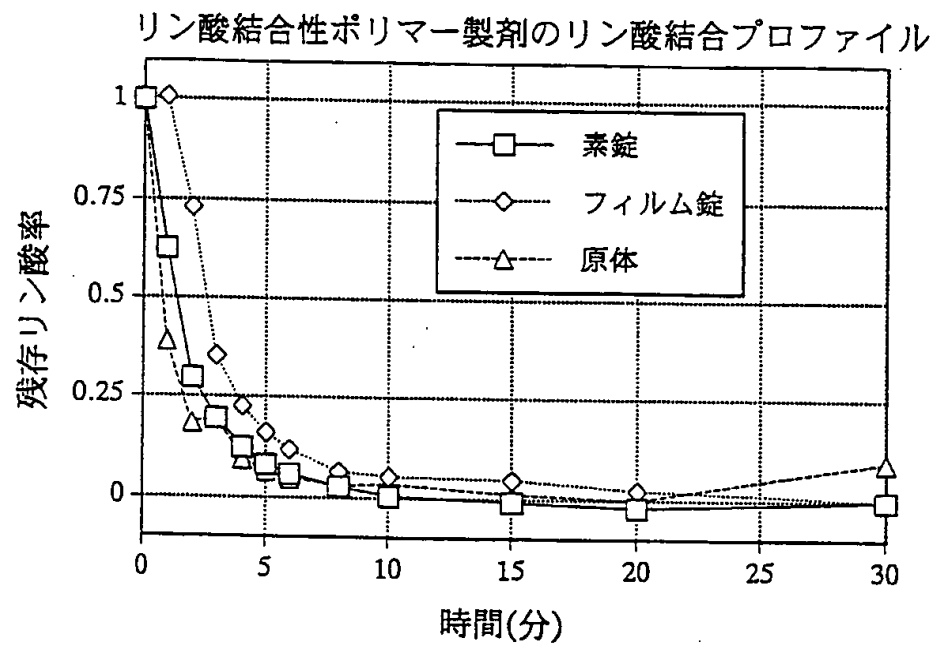


- リン酸結合性ポリマー300mg  
—△— リン酸結合性ポリマー200mg+結晶セルロース100mg

【図5】



【図6】



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01536

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/785, 9/20, 47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/785, 9/20, 47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5496545, A (GelTex Pharmaceuticals Inc.), March 5, 1996 (05. 03. 96) & EP, 716606, A & JP, 9-514782, A	1-10
A	US, 4631305, A (The Upjohn Company), November 23, 1986 (23. 11. 86) (Family: none)	1-10
A	JP, 5-246861, A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), September 24, 1993 (24. 09. 93) & EP, 488139, A & US, 5213806, A	1-10
A	JP, 4-13627, A (Mitsubishi Kasei Corp.), January 17, 1992 (17. 01. 92) (Family: none)	1-10
A	JP, 2-286621, A (Mitsubishi Kasei Corp.), November 26, 1990 (26. 11. 90) (Family: none)	1-10
A	JP, 8-198761, A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), August 6, 1996 (06. 08. 96) (Family: none)	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
June 10, 1998 (10. 06. 98)Date of mailing of the international search report  
June 23, 1998 (23. 06. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01536

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97-04789, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), February 13, 1997 (13. 02. 97) & JP, 9-202732, A	1-10
A	JP, 6-157325, A (Mitsubishi Kasei Corp.), June 3, 1994 (03. 06. 94) (Family: none)	1-10
A	JP, 63-253027, A (American Cyanamid Co.), October 20, 1988 (20. 10. 88) & EP, 273209, A & SU, 5215754, A	1-10

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/01538

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>°</sup> A61K31/785, 9/20, 47/38

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>°</sup> A61K31/785, 9/20, 47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGSTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5496545, A (GelTex Pharmaceuticals Inc.) 5. 3月. 1996 (05. 03. 96) & EP, 716606, A & JP, 9-514782, A	1-10
A	US, 4631305, A (The Upjohn Company) 23. 11月. 1986 (23. 11. 86) (ファミリーなし)	1-10
A	JP, 5-246861, A (北陸製薬株式会社) 24. 9月. 1993 (24. 09. 93) & EP, 488139, A & US, 5213806, A	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 06. 98

国際調査報告の発送日

23.06.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4C

9551

電話番号 03-3581-1101 内線 3454



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 4-13627, A (三菱化成株式会社) 17. 1月. 1992 (17. 01. 92) (ファミリーなし)	1-10
A	JP, 2-286621, A (三菱化成株式会社) 26. 11月. 1990 (26. 11. 90) (ファミリーなし)	1-10
A	JP, 8-198761, A (北陸製薬株式会社) 6. 8月. 1996 (06. 08. 96) (ファミリーなし)	1-10
A	WO, 97-04789, A (久光製薬株式会社) 13. 2月. 1997 (13. 02. 97) & JP, 9-202732, A	1-10
A	JP, 6-157325, A (三菱化成株式会社) 3. 6月. 1994 (03. 06. 94) (ファミリーなし)	1-10
A	JP, 63-253027, A (アメリカン・サイアミド・カンパニー) 20. 10月. 1988 (20. 10. 88) & EP, 273209, A & SU, 5215754, A	1-10